



ARTIGO ORIGINAL

# One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America<sup>☆</sup>



Leandro Martin Castillo<sup>a</sup>, Gabriela Bugarin<sup>a,\*</sup>, Juan Carlos Arias<sup>b</sup>,  
Jairo Israel Barajas Rangel<sup>c</sup>, Maria Elina Serra<sup>d</sup> e Nestor Vain<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> AbbVie Inc., Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Casa Madre Canguro Alfa S.A., Cali, Colômbia

<sup>c</sup> Hospital General Regional de León, León, Guanajuato, México

<sup>d</sup> Fundación para la Salud Materno Infantil (Fundasamin), Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Sanatorio de la Trinidad Palermo, Buenos Aires, Argentina

Recebido em 26 de julho de 2016; aceito em 9 de novembro de 2016

## KEYWORDS

Palivizumab;  
Prophylaxis;  
Respiratory syncytial  
virus;  
Lower respiratory  
tract infection;  
Latin America

## Abstract

**Objective:** This study aims to describe real world palivizumab use and effectiveness in high-risk Latin American infants and young children.

**Method:** Prospective, multicenter observational study with infants at risk for severe RSV infection who received palivizumab according to routine clinical practice. Subjects were followed for one year with monthly visits after the first dose of palivizumab. An infant was considered adherent if receiving all the expected injections or five or fewer injections within appropriate inter-dose intervals. Annual incidence rates and risk factors of lower respiratory tract infection (LRTI) hospitalization were determined through Poisson regression models ( $\alpha = 0.05$ ).

**Results:** The study enrolled 458 children from seven countries in Latin America, from February 2011 to September 2012. The majority (98%) were born <36 weeks gestation. Overall, patients received 83.7% of their expected injections and 86.7% completed one year of follow-up. Of the 61 LRTI hospitalizations, 12 episodes were due to RSV infection. The RSV-associated hospitalization rate was 2.9 per 100 patient-years. Bronchopulmonary dysplasia was identified as an independent risk factor for LRTI hospitalization. A total of 1165 adverse events were recorded during one year of follow-up. One hundred and two patients (22.3%) had a total of 135 serious adverse events, but no events were considered to be related to palivizumab.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.11.006>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Castillo LM, Bugarin G, Arias JC, Rangel JI, Serra ME, Vain N. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. J Pediatr (Rio J). 2017;93:467–74.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [gabriela.bugarin@abbvie.com](mailto:gabriela.bugarin@abbvie.com) (G. Bugarin).

**PALAVRAS-CHAVE**

Palivizumabe;  
 Profilaxia;  
 Vírus sincicial  
 respiratório;  
 Infecção do trato  
 respiratório inferior;  
 América Latina

**Conclusions:** The rate of RSV hospitalization in high-risk infants in Latin America was low and aligned with those observed in randomized control trials and observational studies. Palivizumab prophylaxis appeared effective and had a good safety profile in this population.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Estudo observacional de um ano da profilaxia com palivizumabe em neonatos com risco para infecção por vírus sincicial respiratório na América Latina

**Resumo**

**Objetivo:** Descrever o uso e a eficácia do palivizumabe no mundo real em neonatos e jovens crianças de alto risco latino-americanas.

**Método:** Estudo observacional prospectivo multicêntrico com neonatos em risco devido a infecção grave por VSR que receberam palivizumabe de acordo com a prática clínica de rotina. Os indivíduos foram acompanhados por um ano, com visitas mensais após a primeira dose de palivizumabe. Um neonato foi considerado adepto se recebeu todas as injeções esperadas ou  $\leq 5$  injeções nos intervalos entre doses adequados. As taxas de incidência anuais e os fatores de risco de internação por infecção do trato respiratório inferior (ITRI) foram determinados por meio dos modelos de regressão de Poisson ( $\alpha = 0,05$ ).

**Resultados:** O estudo inscreveu 458 crianças de sete países da América Latina, de fevereiro de 2011 a setembro de 2012. A maioria (98%) nasceu com  $< 36$  semanas. Em geral, os pacientes receberam 83,7% de suas injeções esperadas e 86,7% completaram um ano de acompanhamento. Das 61 internações por ITRI, 12 episódios foram devidos a infecção por VSR. A taxa de internação associada ao VSR foi de 2,9 em cada 100 pacientes-ano. A displasia broncopulmonar foi identificada como um fator de risco independente da internação por ITRI. Foram registrados 1.165 eventos adversos durante um ano de acompanhamento; 122 (22,3%) apresentaram 135 eventos adversos graves, porém nenhum deles foi considerado relacionado ao palivizumabe.

**Conclusões:** A taxa de internação por VSR em neonatos de alto risco na América Latina foi baixa e em linha com as observadas em ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais. A profilaxia com palivizumabe pareceu eficaz e com bom perfil de segurança nessa população.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

As infecções do trato respiratório inferior (ITRI) são a principal causa de doenças agudas e mortalidade em neonatos e crianças  $< 5$  anos, representam aproximadamente 1,4 milhão de óbitos em todo o mundo em 2010.<sup>1</sup> O vírus sincicial respiratório (VSR) é a etiologia mais frequente de doenças respiratórias graves, como a bronquiolite e/ou pneumonia.<sup>2,3</sup> Uma metanálise estimou que pelo menos 33,8 milhões de episódios de ITRI e 66.000 a 199.000 óbitos em crianças  $< 5$  anos foram causados por uma infecção por VSR em 2005.<sup>2</sup> Praticamente 99% dos óbitos por VSR ocorreram em países em desenvolvimento, nos quais a incidência de ITRI associada ao VSR parece ser mais do que o dobro daquela observada em países industrializados.<sup>2</sup>

Na América Latina, uma metanálise recente estimou prevalência de 41,5% (IC de 95%, 32,0-41,4) de VSR em neonatos de 0-11 meses com ITRI e estimou que o VSR foi responsável por 36,5% (IC de 95%, 28,5-44,9) das internações em hospitais devido a ITRI entre neonatos de 0 a 11 meses.<sup>4</sup> Ademais, uma possível coorte epidemiológica de pacientes

com  $< 18$  anos internados devido a ITRIs de 2000 a 2013 em Buenos Aires registrou uma taxa de fatalidade associada ao VSR de 1,9% (74 óbitos/3.888 casos).<sup>5</sup> Apesar de essas estimativas indicarem uma urgência das intervenções relacionadas à saúde, são necessários mais estudos para quantificar a carga de doença devido ao VSR e os fatores de risco associados às internações por ITRI em países da América Latina.<sup>2,4</sup>

Vários fatores sociais e relacionados ao paciente foram associados ao aumento do risco de infecção por VSR, a saber, idade  $< 6$  meses no início da estação de incidência do VSR, sexo masculino, nascimento múltiplo, aglomeração em casa, baixa situação socioeconômica e escolaridade dos pais, frequência em creche, exposição à fumaça de cigarro em ambientes fechados e amamentação reduzida.<sup>6,7</sup> Além disso, alguns quadros clínicos estão associados a doenças graves e à internação por VSR, inclusive prematuridade (neonatos nascidos com  $\leq 35$  semanas de idade gestacional), displasia broncopulmonar (DBP) e cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa (CCHS).<sup>3,8-10</sup> Contudo, a importância relativa desses fatores de risco poderá ser diferente na América Latina.

O palivizumabe (Synagis®; AbbVie Inc, IL, EUA) é um anticorpo monoclonal humanizado aprovado para a prevenção de doenças graves por VSR em bebês prematuros e jovens crianças com DBP ou CCHS.<sup>11</sup> Sua segurança e eficácia foram avaliadas em estudos controlados randomizados, testes abertos não comparativos e diversos estudos observacionais.<sup>12</sup> Taxas mais baixas de internações por VSR e complicações clínicas foram relatadas em crianças que receberam a profilaxia com palivizumabe.<sup>8,12,13</sup> Entretanto, existe uma escassez de dados sobre o uso e a eficácia do palivizumabe em países em desenvolvimento, nos quais as taxas de infecção por VSR são mais elevadas, especificamente em países da América Latina.<sup>12,14-17</sup>

Este estudo visa a descrever o uso do palivizumabe em neonatos de alto risco e estimar a frequência de internação por VSR entre neonatos e jovens crianças tratadas com palivizumabe em países da América Latina no período de um ano de acompanhamento após a primeira dose.

## Métodos

### Modelo do estudo

Este foi um estudo multicêntrico prospectivo e observacional em uma coorte de neonatos em risco devido a infecção grave por VSR que receberam palivizumabe durante a circulação local de VSR e nos termos da autorização de venda a respeito de dosagem, população e indicação. O estudo foi feito em 24 locais de sete países da América Latina (Argentina, Chile, Colômbia, Equador, México, Peru e Uruguai). O recrutamento de indivíduos começou em 19 de fevereiro de 2011 e foi concluído em 6 de setembro de 2012; cada indivíduo foi monitorado por 12 meses, com visitas mensais no período de administração de palivizumabe e, depois, com ligações mensais.

### Crítérios de elegibilidade

Em cada local do estudo, bebês prematuros (nascidos com  $\leq 35$  semanas de idade gestacional) ou jovens crianças com histórico de DBP ou CCHS que receberam a primeira dose de palivizumabe nas semanas anteriores à avaliação dos critérios de inclusão eram elegíveis para participar. Crianças excluídas da administração de palivizumabe segundo a prática local não participaram. Os pais ou responsáveis legais dos neonatos e jovens crianças incluídos forneceram um consentimento informado por escrito.

### Acompanhamento e coleta de dados

Os indivíduos inscritos foram acompanhados por um ano após sua primeira dose de palivizumabe. Dados epidemiológicos e clínicos, informações sobre a adesão de pacientes, internações e dados de segurança foram coletados mensalmente de acordo com a prática clínica de rotina, por meio de avaliações no consultório durante os quatro primeiros meses. Após os quatro primeiros meses, ocorreram visitas de monitoramento de seis e 12 meses e ligações de

acompanhamento nos meses 5, 7, 8, 9, 10 e 11 após a inclusão do indivíduo no estudo.

O histórico de saúde de cada paciente e a exposição a fatores de risco ambiental foram coletados e foi feito um exame físico em cada visita ao consultório para o estudo. Eventos adversos e internações ocorridas desde a visita anterior também foram registrados. A ITRI foi definida como pneumonia, bronquiolite ou pieira de acordo com o diagnóstico clínico. Foram coletadas amostras nasais e faringianas para o teste de VSR apenas quando recomendado pelas diretrizes clínicas locais e/ou mediante decisão do médico.

As crianças podiam receber até cinco doses de palivizumabe, de acordo com a prescrição do médico. A adesão dos pacientes ao tratamento foi calculada como o número de doses de palivizumabe recebidas em comparação com o número esperado de doses. O número esperado de doses para cada paciente foi estimado com base na sazonalidade e nas diretrizes atuais de cada país. Foi feita uma análise do intervalo entre doses (nos casos em que a data de cada dose estava disponível) e os intervalos de 30 ( $\pm 5$ ) dias foram considerados em conformidade.

### Análise de segurança

Os eventos adversos foram classificados com base na classificação do sistema da versão 16.0 do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias. Eventos adversos graves foram definidos como qualquer evento adverso que tenha resultado em óbito, situação de risco de vida, internação do paciente, deficiência ou incapacidade persistente ou significativa ou em outros eventos clinicamente relevantes.

### Análise estatística

Foi estimado um tamanho mínimo de amostra de 400 pacientes com base no possível número de pacientes que recebiam palivizumabe em cada país para permitir a estimativa da proporção de ITRIs com intervalo de confiança (IC) de 95%, com precisão estimada de 3%. Toda a análise de dados foi feita com o Stata (StataCorp. 2007. Stata Software estatístico: versão 10. TX, EUA). As frequências e percentuais de variáveis categóricas e as medidas da posição central e da dispersão de variáveis quantitativas foram usadas para descrever as características dos indivíduos da amostra, o uso de palivizumabe e os eventos adversos mais comuns. Foi estimado um IC de 95% para as proporções ou taxas de incidência dos resultados relevantes. Foram usados modelos lineares generalizados para estimar as taxas anuais de internação por ITRI. Os modelos de regressão de Poisson foram aplicados para identificar os fatores de risco das internações por ITRI e as características básicas como idade, sexo, peso ao nascer e comorbidades foram incluídas como covariáveis.

Este estudo foi feito de acordo com a Declaração de Helsinque. O protocolo foi aprovado por comitês éticos institucionais independentes antes do início e segundo a legislação nacional. Foi obtido o consentimento informado por escrito de no mínimo um pai ou responsável legal de todos os pacientes.

## Resultados

### Características da amostra

Foram inscritos 464 neonatos e jovens crianças de 24 locais de sete países da América Latina, dos quais seis foram excluídas devido à ausência de visitas de acompanhamento adicionais (n = 4), consentimento informado inválido (n = 1) e administração de palivizumabe na estação anterior (n = 1). Assim, 458 neonatos e jovens crianças foram incluídos e 397 (86,7%) completaram um ano de acompanhamento. Entre os 61 neonatos e jovens crianças que não concluíram o acompanhamento, 43 (70,5%) deixaram de ser acompanhados, seis (9,8%) retiraram o consentimento do estudo, três (4,9%) faleceram por motivos não relacionados a doenças respiratórias e nove (29,4%) não concluíram o estudo por outros motivos.

Os dados demográficos dos neonatos e das jovens crianças incluídos são apresentados na [tabela 1](#); 52% dos pacientes eram do sexo masculino. O peso médio ao nascer era de 1.345 g (desvio padrão [DP] 460) e a idade gestacional mediana era de 31 semanas (variação de 23-39 semanas). Quase todos os pacientes do estudo (98,2%) foram prematuros; 29,2% dos pacientes apresentavam DBP e 10,1%, CCHS. Além disso, a prematuridade com DBP e/ou CCHS foi observada em 33,4% dos pacientes.

### Uso e adesão do paciente ao palivizumabe

O motivo mais frequente da indicação de palivizumabe foi a prematuridade (por si mesma ou em conjunto com outras indicações) (98,0%). O número total de doses administradas foi de 1.744 em 458 pacientes, corresponde a  $3,8 \pm 1,3$  doses por paciente em média. De maneira geral, os pacientes receberam 83,7% (IC de 95%, 80,8-86,5) de suas doses esperadas, com base na sazonalidade e nas atuais diretrizes de cada país, e 78,4% dos 1.249 intervalos entre doses foram classificados como aderentes ([tabela 1](#)). O tempo médio entre o início da profilaxia com palivizumabe e o desenvolvimento de ITRI devido ao VSR foi de 75,7 dias, com mediana de 44 dias.

### Internações devido à ITRI

Ocorreram 61 episódios de ITRI que exigiram internação em 52 crianças ([tabela 2](#)). A taxa de internação devida a ITRI foi de 14,6 em cada 100 pacientes-anos (IC de 95%, 10,5-18,6). A infecção por VSR foi confirmada em 12 episódios em 12 neonatos e a taxa de internação associada ao VSR foi de 2,9 em cada 100 pacientes-ano (IC de 95%, 1,3-4,5). Nenhuma das internações por VSR exigiu apoio respiratório. Dos 12 casos de internação associada ao VSR, todos eram bebês prematuros e dez apresentaram outro fator de risco: nove eram pacientes com DBP e um apresentava CCHS.

Foram feitas análises univariadas e multivariadas para identificar os fatores de risco da internação por ITRI ([tabela 3](#)). Na análise univariada, um nível mais baixo de escolaridade materna e a DBP provaram aumentar o risco de internação por ITRI em uma população que recebeu a

**Tabela 1** Características demográficas, clínicas e de tratamento da população estudada (n = 458)

<i>País de inscrição, n (%)</i>	
Argentina	149 (32,5%)
Colômbia	147 (32,1%)
México	100 (21,8%)
Chile	32 (7,0%)
Peru	13 (2,8%)
Uruguai	10 (2,2%)
Equador	7 (1,5%)
<i>Masculino, n (%)</i>	239 (52,2%)
<i>Idade (dias) na primeira dose, mediana (IIQ)</i>	55 (31-99)
<i>Peso ao nascer (g), média ± DP<sup>b</sup></i>	1344,6 ± 460,5
<i>Idade gestacional (semanas), mediana (IIQ)</i>	31 (28-32)
<i>Idade gestacional (semanas), n (%)</i>	
< 32 semanas	287 (62,7%)
< 29 semanas	118 (25,8%)
29-32 semanas	169 (36,9%)
32-35 semanas	163 (35,6%)
> 35 semanas	8 (1,7%)
<i>Prematuridade, n (%)</i>	449 (98,0%)
Somente prematuridade	296 (64,6%)
Prematuridade + DBP	112 (24,5%)
Prematuridade + CC	24 (5,2%)
Prematuridade + DBP + CC	17 (3,7%)
Prematuridade + DBP e/ou CC	153 (33,4%)
<i>DBP, n (%)</i>	134 (29,2%)
<i>CC, n (%)</i>	46 (10,0%)
<i>Mãe com primeiro grau completo, n (%)</i>	443 (96,7%)
<i>Tabagismo durante a gravidez, n (%)</i>	9 (19,7%)
<i>Mãe asmática/atópica, n (%)</i>	55 (12,0%)
<i>Nascimento múltiplo, n (%)</i>	141 (30,8%)
<i>Amamentação aos 3 meses de idade,<sup>a</sup> n (%)</i>	222 (49,4%)
<i>Outras crianças na casa ≤ 6 anos, n (%)</i>	160 (34,9%)
<i>Exposição à fumaça de cigarro em casa, n (%)</i>	78 (17,0%)
<i>Frequência em creche, n (%)</i>	5 (1,1%)
<i>Assistência médica pré-natal,<sup>b</sup> n (%)</i>	386 (84,2%)
<i>Internação na unidade de terapia intensiva neonatal, n (%)</i>	447 (97,5%)
<i>Ventilação mecânica neonatal, n (%)</i>	257 (56,1%)
<i>Adesão ao tratamento com palivizumabe, n (%)</i>	383 (83,7%)
<i>Doses administradas por paciente, n (%)</i>	
5 doses	200 (43,7%)
4 doses	66 (14,4%)
3 doses	130 (28,4%)
2 doses	28 (6,1%)
1 dose	34 (7,4%)
<i>Pacientes recebendo as doses esperadas, n (%)</i>	
Acima do esperado	29 (6,3%)
Como esperado	240 (52,4%)
Abaixo do esperado	189 (41,2%)
<i>Fornecedor do palivizumabe (n = 1.707 doses)</i>	
Plano de saúde privado	814 (47,7%)
Sistema público de saúde	669 (39,2%)

**Tabela 1** (Continuação)

Previdência social/Sociedade de Apoio Mútuo Desembolsado pelo paciente	207 (12,1%) 17 (1,0%)
--	--------------------------

CC: cardiopatia congênita; DBP, displasia broncopulmonar; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

<sup>a</sup> A amamentação foi analisada aos três meses de 449 pacientes: 222 neonatos (49,4%) recebiam amamentação, com 49 neonatos (10,9%) que recebiam apenas amamentação e 173 neonatos (38,5%) que recebiam amamentação não exclusiva.

<sup>b</sup> A assistência médica pré-natal foi definida como quatro ou mais consultas médicas durante a gravidez.

profilaxia com palivizumabe. Na análise do modelo multivariado, apenas a DBP foi confirmada como fator de risco independente (razão de taxas de incidência (RTI) ajustada, 2,77).

Análises adicionais foram feitas no subgrupo de 134 pacientes com DBP; 28 pacientes com DBP apresentaram 32 episódios de internação relacionada a ITRI e nove episódios foram confirmados como relacionados à infecção por VSR. A taxa de internação devida a ITRI foi de 26,4 em cada 100 pacientes-ano (IC de 95%, 17,1-35,8) e a taxa de internação devida ao VSR foi de 7,4 em cada 100 pacientes-ano (IC de 95%, 2,7-12,1).

**Tabela 2** Caracterização dos episódios de internação devido a ITRI

	Episódios de ITRI	Episódios de ITRI relacionados ao VSR
<i>Crianças com no mínimo uma internação, n (%)</i>	52/458 (11,4%)	12/458 (2,6%)
<i>Taxa de internação (IC de 95%) a cada 100 pacientes, anos</i>	14,6 (10,5-18,6)	2,9 (1,3-4,5)
<i>Número de internações</i>	61	12
<i>Tempo de internação (dias),<sup>a</sup> mediana (faixa)</i>	5 (1-43)	7 (5-21)
<i>Apoio respiratório,<sup>a</sup> n (%)</i>	4 (6,5%)	0
<i>Idade gestacional (semanas),<sup>a,b</sup> n (%)</i>		
< 32 semanas	41 (67,2%)	6 (50,0%)
< 29 semanas	20 (32,8%)	4 (33,3%)
30-31 semanas	21 (34,4%)	2 (16,7%)
32-34 semanas	20 (32,8%)	6 (50,0%)
<i>DBP,<sup>a</sup> n (%)</i>	32 (52,4%)	9 (75,0%)
<i>CC,<sup>a</sup> n (%)</i>	7 (11,4%)	1 (8,3%)
<i>Idade no episódio (dias),<sup>a</sup> média ± DP</i>	236,2 ± 120	224,5 ± 115,1

CC: cardiopatia congênita; DBP: displasia broncopulmonar; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; VSR: vírus sincicial respiratório.

<sup>a</sup> Os percentuais foram calculados pelo total de episódios de internação devido a ITRI (geral e relacionada ao VSR).

<sup>b</sup> Todos os pacientes com episódios de ITRI tinham idade gestacional inferior a 35 semanas.

**Tabela 3** Fatores de risco de internações por ITRI

Covariáveis	RTI bruta (IC de 95%)	P	RTI ajustada (IC de 95%)	P
Sexo feminino (referência = masculino)	0,92 (0,55-1,53)	0,744	0,92 (0,54-1,57)	0,773
Idade gestacional (semanas)	0,92 (0,84-1,02)	0,112	1,02 (0,87-1,21)	0,795
Displasia broncopulmonar (referência = não)	2,77 (1,67-4,60)	< 0,001	2,75 (1,53-4,96)	0,001
Cardiopatia congênita (referência = não)	1,15 (0,49-2,67)	0,747	0,92 (0,38-2,26)	0,864
Tabagismo <sup>a</sup> (referência = não)	2,55 (0,80-8,13)	0,115	1,36 (0,38-4,89)	0,637
Peso ao nascer (g)	1,00 (0,99-1,00)	0,167	0,99 (0,99-1,00)	0,643
Adesão ao tratamento <sup>b</sup> (percentual)	1,00 (0,99-1,01)	0,371	1,00 (0,99-1,01)	0,290
Mãe com primeiro grau completo (referência = sim)	2,11 (1,04-4,28)	0,039	1,84 (0,85-3,99)	0,123

IC, intervalo de confiança; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; RTI: razão de taxa de incidência.

O texto em negrito é considerado significativo;  $p < 0,05$ .

<sup>a</sup> O "tabagismo" é uma combinação das variáveis tabagismo em casa e tabagismo durante a gravidez.

<sup>b</sup> Adesão: percentual (%) de doses recebidas em comparação com as esperadas.

**Tabela 4** Eventos adversos graves e não graves mais comuns ( $\geq 5\%$  dos indivíduos)<sup>a</sup>

	n (%)
<b>Eventos adversos graves</b>	
<i>Infecções e infestações</i>	
Bronquiolite	28 (6,1%)
<b>Eventos adversos não graves</b>	
<i>Distúrbios gastrointestinais</i>	
Diarreia	52 (11,4%)
<i>Distúrbios gerais</i>	
Pirexia	49 (10,7%)
<i>Infecções e infestações</i>	
Bronquiolite	71 (15,5%)
Otite	23 (5,0%)
Infecção do trato respiratório superior	242 (52,8%)
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Broncoespasmo	73 (15,9%)
<i>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</i>	
Dermatite	23 (5,0%)
Erupção cutânea	23 (5,0%)

MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

<sup>a</sup> Os indivíduos podem ter apresentado mais de um evento adverso (nível de termo preferencial do MedDRA).

### Eventos adversos durante o tratamento com palivizumabe

Foram registrados 1.165 eventos adversos durante um ano de acompanhamento; 102 pacientes (22,3%) apresentaram 135 eventos adversos graves. A [tabela 4](#) apresenta os eventos adversos não graves ( $\geq 5\%$  dos pacientes) relatados no estudo (n = 299). Dos eventos adversos graves relatados, o mais comum ( $\geq 5\%$  dos pacientes) foi a bronquiolite (n = 28; 6,1%). Adicionalmente, 92 eventos adversos graves (68,1%) resultaram em ou prolongaram o tempo de internação, 29 (21,4%) foram classificados pelo investigador como clinicamente relevantes e 11 (8,1%) foram possivelmente fatais. Três óbitos (2,2%) foram registrados durante o acompanhamento e não foram considerados relacionados ao tratamento com palivizumabe ou à infecção por VSR. Foram relatados seis eventos de dor no local da injeção após a administração de palivizumabe em três pacientes. Não ocorreram eventos adversos graves considerados relacionados ao palivizumabe.

### Discussão

O palivizumabe é aprovado para a profilaxia de doença grave por VSR, com eficácia comprovada na redução de internações de neonatos de alto risco.<sup>8,13</sup> Contudo, uma profilaxia consistente pode ser desafiadora devido a diversos fatores médicos e socioeconômicos da criança.<sup>18,19</sup> Este estudo apresentou uma descrição prospectiva do uso e da eficácia do palivizumabe nos países da América Latina.

A taxa de internações por VSR observada no estudo (2,9 em cada 100 pacientes-ano) é baixa e está no intervalo relatado com relação ao palivizumabe em diferentes ensaios clínicos (0,0-5,3%).<sup>8,13,20</sup> Adicionalmente, os

resultados deste estudo também são compatíveis com os de outros estudos observacionais (1,3-2,9 episódios em cada 100 pacientes-ano).<sup>12,21,22</sup> Por outro lado, existem poucos dados sobre as taxas de internação por VSR em neonatos sem a profilaxia com palivizumabe na América Latina. Um estudo de um hospital público da Argentina mostrou que neonatos sem a profilaxia com palivizumabe apresentaram taxas de internação por VSR-ITRI de 26% e 29% em duas coortes históricas.<sup>23</sup>

Foi mostrado que as taxas de internação por VSR em pacientes com profilaxia com palivizumabe podem chegar a 7,6% em algumas circunstâncias, principalmente em pacientes com DBP.<sup>13,18,23</sup> De fato, neste estudo, uma taxa de internação por VSR de 7,4 em cada 100 pacientes-ano foi observada em crianças com DBP, achado em linha com resultados relatados anteriormente.<sup>18</sup> A mediana do tempo de internação devido a doenças causadas pelo VSR foi de sete dias, resultado semelhante àquele observado em estudos de outros países<sup>22,24</sup> e a achados do estudo de Bauer et al. em um único centro na Argentina.<sup>23</sup>

A incidência e a gravidade da infecção por VSR em neonatos prematuros foram associadas a diversos fatores, como a presença de irmãos em casa e frequência em creche, entre outros.<sup>6,25</sup> Um estudo de coorte prospectivo com 152 neonatos internados por ITRI mostrou que o baixo peso ao nascer, o baixo nível de escolaridade da mãe e as baixas condições socioeconômicas eram fatores de risco associados às internações por VSR em neonatos prematuros e nascidos a termo sem instabilidade hemodinâmica, doenças cardíacas ou doença pulmonar crônica no Brasil.<sup>26</sup> Na Argentina, Bauer et al. também observaram que crianças com menos de 10 anos em casa e mães que não concluíram o ensino fundamental estavam associadas ao aumento do risco de internação por VSR entre neonatos prematuros com e sem DBP.<sup>27</sup> Ademais, alguns estudos mostraram aumento no risco de ITRI devido à exposição à fumaça de cigarro em casa, embora seja necessária uma pesquisa adicional para determinar seu impacto sobre a gravidade da ITRI por VSR.<sup>6</sup> No presente estudo, apenas a DBP foi identificada como fator de risco independente da internação por ITRI, ao passo que outros fatores não estavam associados ao aumento do risco.

No que diz respeito à segurança, nenhum evento adverso grave relacionado ao palivizumabe foi relatado em nosso estudo. O padrão e o tipo de eventos adversos foram compatíveis com o perfil de segurança conhecido do palivizumabe, que normalmente reflete os problemas médicos subjacentes desses pacientes.<sup>8,12,18,28</sup> De maneira semelhante a outros estudos, as infecções respiratórias do trato superior foram os eventos adversos mais frequentes, com proporção comparável àquela relatada em um estudo brasileiro (59,4% em comparação com 52,8% em nosso estudo).<sup>29</sup>

Este estudo teve algumas limitações, como ocorre em estudos observacionais. Como não teve controle, não fornece uma estimativa tão clara do impacto da profilaxia com palivizumabe como os resultados obtidos por meio de ensaios clínicos comparativos randomizados.<sup>24</sup> Além disso, nem todas as internações passaram por um exame diagnóstico para confirmar se o episódio foi causado por uma infecção por VSR. Contudo, como o teste de VSR depende das diretrizes locais e não era sempre feito,

esses resultados devem ser interpretados com cautela. Isso ocorre devido principalmente à variabilidade entre os locais participantes no que diz respeito às diretrizes locais sobre testes de diagnóstico, limitação que também estava presente em estudos semelhantes do mundo real.<sup>21,24,30</sup> A falta de informações também pode ser um fator em alguns casos em que a internação ocorreu em um hospital não envolvido no estudo. Contudo, foram envidados esforços para coletar dados a respeito da presença de VSR nesses casos. Por fim, outra limitação foi que eventos adversos não graves não foram classificados pelos investigadores como relacionados ou não ao palivizumabe.

Embora os locais participantes não representem totalmente a população geral de pacientes que recebem a profilaxia em países da América Latina, eles foram selecionados com base em sua capacidade de inscrições e experiência com o palivizumabe e o tratamento de crianças de alto risco. Por outro lado, como os pais das crianças precisavam ter acesso ao sistema de saúde, um viés de seleção pode afetar algumas variáveis, como a adesão ao tratamento e o nível de escolaridade, que de outra forma poderiam estar associadas às internações por ITRI. Por fim, embora a incidência e a gravidade da infecção por VSR sejam afetadas pela sazonalidade,<sup>25</sup> isso não deve comprometer os principais achados. Este estudo foi feito durante dois anos consecutivos (incluindo mais de uma estação de VSR) em diferentes cidades e países, fornece, assim, uma visão geral da região da América Latina, ao mesmo tempo em que abrange a maioria de seus padrões de sazonalidade de VSR. Na verdade, até onde sabemos, este é o primeiro estudo multicêntrico que incluiu neonatos que receberam profilaxia na região da América Latina, com a vantagem da coleta de dados demográficos e clínicos completos de praticamente todas as crianças inscritas, embora outros estudos em um único centro e com um acompanhamento mais curto tenham sido feitos nessa região.

A taxa de internação devida a infecção por VSR foi baixa nessa população e em linha com as observadas em vários ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais. Com base em nosso estudo, a profilaxia com palivizumabe é eficaz e tem um bom perfil de segurança em neonatos da América Latina com alto risco de infecção grave por VSR.

## Financiamento

Este estudo foi financiado por AbbVie, Inc.

## Conflitos de interesse

N Vain recebeu uma bolsa/apoio à pesquisa e honorários de palestrante e consultoria da AbbVie. M E Serra é funcionária da Fundasamin, contratada pela AbbVie para Gestão de Dados do Estudo. A AbbVie Inc. esteve envolvida no modelo do estudo; na coleta, análise e interpretação de dados; e na preparação e aprovação deste manuscrito. L. Castillo e G. Bugarin são funcionários da AbbVie e podem deter ações ou opções.

## Agradecimentos

Ao Dr. Guillermo de Jesus Ruelas Orozco, à Dra. Margarita Morales Marquez, Dra. Carolina Salazar e Dra. Adriana Castro e à Sra. Mariana Jacqueline Martínez Muñoz por sua colaboração neste estudo. E à Sra. Milene Fernandes (Euro-trials, Scientific Consultants), que ajudou a redigir este trabalho.

## Referências

1. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381:1380–90.
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545–55.
3. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctôt KL, Langley JM. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J*. 2011;18:e10–9.
4. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Rev Med Virol*. 2014;24:76–89.
5. Lucion MF, Juarez Mdel V, Viegas M, Castellano V, Romanin VS, Grobaporto M, et al. Respiratory syncytial virus: clinical and epidemiological pattern in pediatric patients admitted to a children's hospital between 2000 and 2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:397–404.
6. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144–54.
7. Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2785–8.
8. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531–7.
9. Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, Steffey D, Martone WJ. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998–2008. *Clin Epidemiol*. 2011;3:245–50.
10. Arruda E, Jones MH, Escremim de Paula F, Chong D, Bugarin G, Notario G, et al. The burden of single virus and viral coinfections on severe lower respiratory tract infections among preterm infants: a prospective birth cohort study in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:997–1003.
11. Nair H, Verma VR, Theodoratou E, Zgaga L, Huda T, Simões EA, et al. An evaluation of the emerging interventions against respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in children. *BMC Public Health*. 2011;11:S30.
12. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, et al. Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: a systematic review. *Infect Dis Ther*. 2014;3:133–58.
13. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with

- hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–40.
14. Rodríguez-Auad JP, Nava-Frías M, Casasola-Flores J, Johnson KM, Nava-Ruiz A, Pérez-Robles V, et al. The epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in children at a public pediatric referral hospital in Mexico. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e508–13.
  15. McCracken JP, Prill MM, Arvelo W, Lindblade KA, López MR, Estevez A, et al. Respiratory syncytial virus infection in Guatemala, 2007–2012. *J Infect Dis*. 2013;208: S197–206.
  16. Pecchini R, Berezin EN, Felício MC, Passos SD, Souza MC, Lima LR, et al. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:476–9.
  17. Avendaño LF, Palomino MA, Larrañaga C. Surveillance for respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol*. 2003;41:4879–82.
  18. Lacaze-Masmonteil T, Rozé JC, Fauroux B. French Pediatricians' Group of Sunagis Patients' Name-Based Programs. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:181–8.
  19. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:15–20.
  20. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791–9.
  21. Frogel M, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M, et al. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol*. 2008;28:511–7.
  22. Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. CARESS Investigators. A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants within the Canadian Registry of Palivizumab (CARESS). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2703–11.
  23. Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodríguez S, Fariña D, Speranza AM. Impact of a respiratory disease prevention program in high-risk preterm infants: a prospective, multicentric study. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107:111–8.
  24. Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005–2012) compared to other international registries. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:917068.
  25. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143:S118–26.
  26. Riccetto AG, Ribeiro JD, Silva MT, Almeida RS, Arns CW, Baracat EC. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:357–61.
  27. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodríguez S. Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103:198–204.
  28. Groothuis JR. Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:414–7.
  29. Monteiro AI, Bellei NC, Sousa AR, dos Santos AM, Weckx LY. Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumab. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32: 152–8.
  30. Ambrose CS, Anderson EJ, Simões EA, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the U.S. born at 32–35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:576–82.